

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

466

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Alice WOLLMAN

Née le 18 Juin 1913, à PARIS (Seine)

Recherches expérimentales
sur la valeur immunisante
des
lysats bactériophagiques

Président : M. Robert DEBRE, professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1938

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°.....

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Alice WOLLMAN

Née le 18 Juin 1913, à PARIS (Seine)

Recherches expérimentales
sur la valeur immunisante
des
lysats bactériophagiques

Président : M. Robert DEBRE, professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1938

I. — Professeurs

Anatomie	MM.	ROUVIERE.
Physiologie		Léon BINET.
Physique médicale		STROHL.
Chimie médicale		POLONOVSKI.
Bactériologie		Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale		BRUMPT.
Pathologie médicale et générale		BAUDOUIN.
Pathologie médicale		ABRAMI.
Pathologie chirurgicale		CHEVASSU.
Anatomie pathologique		LEROUX.
Histologie		CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale		TIFFENEAU.
Thérapeutique		HARVIER.
Hygiène et médecine préventive		TANON.
Médecine légale		BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie		LAIGNEL.
Pathologie expérimentale et comparée		LAVASTINE
Hydrologie thérapeutique et climatologie		FIESSINGER.
Clinique médicale		CHIRAY.
		LOEPER.
		CARNOT.
		Marcel LABBE.
		CLERC.
Hygiène et clinique de la première enfance		LEREBOULLET
Clinique des maladies des enfants		NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale		H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux		GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses		LEMIERRE.
Clinique chirurgicale		CUNEO.
		GOSSET.
		GREGOIRE.
		LENORMANT.
Clinique ophtalmologique		TERRIEN.
Clinique urologique		MARION.
Clinique d'accouchements		LEVY-SOLAL.
		COUVELAIRE.
		JEANNIN.
Clinique gynécologique		MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale		RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique		LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale		Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique		VILLARET.
Clinique de la Tuberculose		BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte		MATHIEU.
Clinique cardiologie		LAUBRY.
Assistance médico-sociale		CROUZON.
Professeurs sans chaire		HOVELACQUE
		MULON.
		OLIVIER.
		VERNE.

II. — Agrégés en exercice

MM.		MM.
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	DE GAUDART
BARIETY	Pathologie médicale.	D'ALLAINES ..
BENARD Henri.	Pathologie médicale.	GAYET
BERNARD El.	Pathologie médicale.	DE GENNES ..
BESANÇON (J.)	Hydrologie.	GIROUD
BOULIN	Pathologie médicale.	HAGUENAU
BULLIARD	Histologie.	HALPHEN
CATHALA	Pathologie médicale.	HAZARD
COSTE	Pathologie médicale.	HUGUENIN
CHEVALLIER	Pathologie médicale.	JOANNON
DOGNON	Physique.	LACOMME
FUNCK-BRENTANO ..	Pathologie chirurgicale.	LANTUEJOL ..
FEY	Urologie.	LAROCHE Guy.
GAILLARD	Parasitologie.	LAVIER
GASTINEL	Bactériologie.	LELONG
		Pathologie médicale.



MM.

LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY (M ^{re} J.)	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI	Neurologie et Psychiatrie.
MENEGAUX ...	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-	
DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.

MM.

PIEDELIEVRE..	Médecine légale
PORTES	Obstétrique.
RENARD (L.) ..	Ophthalmologie.
RICHEL	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-	
BERT	Physiologie.

MM.

LARDENNOIS ..	Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL ...	Obstétrique.
LE LORIER ...	Obstétrique.
SCHWARTZ ...	Pathologie chirurgicale.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.

ALAJOUANINE..	} Clinique médicale
AUBERTIN	
FRULE	
CHABROL	
DONZELOT ...	
DUVOIR	
LIAN	
PASTEUR	
VALLERY-	
RADOT	
SEZARY	

MM.

BASSET	} Clinique chirurgicale
BROCC	
CADENAT	
GATELLIER ...	
MOURE	
QUENU	
VELTER	
ECALLE	} Clinique obstétricale
METZGER	

V. — Chargés de cours

MM.

CHAILLET-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES CHERS PARENTS

Qui furent toujours pour moi des guides affectueux ; ils m'ont appris à travailler avec méthode, ordre et précision.

C'est grâce à leur sollicitude de tous les instants que j'ai pu entreprendre mes études et mener à bien cette thèse.

Témoignage de ma profonde affection et de ma reconnaissance.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR DEBRE

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Pour le grand honneur qu'il nous
a fait en acceptant la présidence de
cette thèse.

Hommage respectueux.

Je tiens à remercier ici le Docteur Ph. GONZALES, Professeur de Bactériologie à l'Université de Santiago du Chili, qui a bien voulu, pendant son séjour à l'Institut Pasteur, me faire bénéficier de ses conseils et de son excellente technique.

Je remercie aussi M. Paul DUCREST, du Laboratoire du Docteur E. WOLLMAN, qui m'a beaucoup aidé dans l'exécution matérielle de ce travail.

RECHERCHES EXPERIMENTALES SUR LA VALEUR IMMUNISANTE DES LYSATS BACTERIOPHAGIQUES

I

L'idée de protéger l'homme et les animaux de certaines maladies infectieuses hantait les esprits depuis les époques les plus reculées. C'est ainsi que depuis les premiers siècles en Chine, au Japon, aux Indes on procédait à la variolisation, c'est-à-dire à l'inoculation de la variole dans le but d'obtenir une infection atténuée. On employait des croûtes de varioleux desséchées.

Cette méthode fut introduite au XVIII^e siècle en Angleterre par Lady MONTAGU. Elle fut pratiquée en Europe occidentale pendant un temps assez court. De même chez les animaux on pratiquait la clavelisation des moutons, l'inoculation du virus péri-pneumonique aux bovidés. Ces procédés, acceptables, à la rigueur, en temps d'épidémies graves, présentaient de sérieux inconvénients et étaient absolument inutilisables, surtout chez l'homme, en tant que méthodes préventives. Il pouvait se produire une généralisation et l'issue mortelle de l'infection ainsi provoquée était toujours possible, le produit n'étant ni dosé ni fixé. Une mé-

thode d'inoculation préventive ne pouvait entrer dans la pratique qu'à condition d'être inoffensive en même temps qu'efficace. Le premier exemple en a été fourni par la vaccination jennérienne, dont l'agent ne détermine pas une infection mortelle même à dose élevée.

Lorsqu'on peut pour un agent donné déterminer la dose minima mortelle on a recours à une quantité qui produit encore un effet morbide. C'est ainsi que FERRAN (Espagnol) vaccine des cobayes avec du *Vibron cholérique* vivant (en bouillon) en injection sous-cutanée et les protège contre une dose mortelle. Il étend sa méthode à l'homme en injectant des cultures vivantes de *Vibron cholérique* additionnées de bile. Cette méthode a été perfectionnée par HAFFKINE chez l'homme également, en procédant suivant les méthodes de la vaccination pasteurienne, c'est-à-dire en employant comme premier vaccin un vibron atténué.

Déjà en 1776, SUTTON et FEWSTER avaient observé que les gens ayant contracté au contact des lésions des bovidés, le cow-pox, maladie propre à ces ruminants, étaient devenus réfractaires à la variole.

Mais c'est à JENNER (1798), que l'on doit la preuve irréfutable de ce fait : Le cow-pox protège contre la variole.

C'est la naissance d'une méthode préventive importante, la vaccination. Toutefois cette méthode était purement empirique et ce n'est qu'avec l'ère pasteurienne que les inoculations préventives au moyen de

virus atténués ont été établies sur une base scientifique.

L'exemple de la vaccine montre qu'il existe dans la nature des virus atténués dont l'inoculation protège contre la maladie grave ou même mortelle. Ne pourrait-on pas expérimentalement modifier la virulence d'autres agents de manière à conférer à l'homme et aux animaux une maladie atténuée qui leur permettrait ensuite de résister à l'infection grave ? Tel est le problème que s'est posé Pasteur. Il employa différentes méthodes d'atténuation :

Chaleur pour le charbon en faisant des cultures à une température de 42° à 43° ; vieillissement pour le choléra des poules ; passages sur espèces animales différentes pour le bacille du rouget ; dessiccation pour le virus rabique (dans ce cas il ne s'agissait probablement pas tant d'une modification de la virulence que de celle du nombre d'éléments virulents). Les agents les plus différents furent par la suite mis en jeu, dans les essais d'atténuation : l'alcool pour le vaccin antipesteux, les passages sur des milieux artificiels, tel que la pomme de terre glycerinée et biliée pour la préparation du BCG.

La méthode des virus atténués était une acquisition dont l'importance ne saurait être mesurée. C'est à elle que nous devons encore actuellement les moyens les plus efficaces de vaccination. Cependant appliquée à l'homme elle n'est pas sans inconvénients. Le virus atténué donc vivant encore, pouvait être réactivé. (Ce problème s'est posé récemment au sujet du BCG). Aussi ROUX et CHAMBERLAND (Annales de l'Institut Pas-

teur 1887-1888) ont recours aux bactéries mortes. Les germes sont tués soit par la chaleur (vaccination antityphique, antipesteuse (HAFFKINE), anticholérique (KOLLE et PFEIFFER) ; soit par des antiseptiques : alcool, éther, iode. Dans le cas du bacille typhique, PFEIFFER et KOLLE inoculent des bacilles morts et voient apparaître des agglutinines dans le sang des sujets inoculés.

Généralement on confère avec les microbes tués un degré d'immunité inférieur à celui atteint dans les conditions naturelles, c'est-à-dire par la maladie spontane, ou même par les vaccins vivants. Des expériences (PÉDRONE, SHOUKEVITCH) montrent que des animaux vaccinés avec des cultures vivantes (bacille typhique, suipesticus) produisent des anticorps plus abondants (bacille typhique) ou différents de ceux qu'on obtient avec des bacilles tués.

Ainsi dans les expériences de SHOUKEVITCH le sérum des premiers était anti-infectieux, mais ne contenait pas d'anticorps décelables *in vitro*, tandis que l'inverse se produisait pour les animaux vaccinés avec des bacilles tués.

Quoi qu'il en soit, il découle de ces essais que l'introduction de corps microbiens vivants ou morts dans l'organisme déclanche chez celui-ci la production d'anticorps.

On pensa alors à utiliser, pour produire l'immunisation, non plus les corps microbiens eux-mêmes, mais des extraits bactériens. Ces essais eurent pour origine la constatation que dans de nombreux cas l'antigène immunisant semblait lié au protoplasme microbien. On ne le retrouvait pas dans les filtrats de cultures

jeunes en bouillon. D'où l'idée d'extraire le principe immunisant.

Ces expériences se sont heurtées à de nombreuses difficultés. Dans certains cas les extraits bactériens sont toxiques. Ils provoquent les lésions ou les troubles produits par les corps bactériens eux-mêmes et qu'on avait espéré éviter (bacille dysentérique Shiga). D'autre part, les antigènes actifs se sont souvent montré être très labiles, de sorte qu'ils étaient détruits lors de l'extraction.

On a eu recours à différents modes d'extraction, à partir de cultures jeunes, ainsi que de cultures âgées. 1. par autolyse : extraction de substances toxiques des bacilles typhiques (VINCENT) et dysentériques (CONRADI), du vibron cholérique (SALIMBENI). 2. Par l'action de substances chimiques, alcalis, acides, antiformine, savons, glycérine. Parmi les produits extraits par cette dernière méthode, il faut citer la tuberculine de Koch. — 3. Par l'action de diastases (GOLTSTEIN). On a pu ainsi obtenir des antigènes actifs à partir du bacille typhique et du vibron cholérique. — 4. Par destruction mécanique : broyage, pression. Ainsi que nous l'avons rappelé plus haut, c'est l'introduction des corps microbiens qui déclenche une réaction de la part de l'organisme. N'y aurait-il pas avantage à introduire dans l'organisme non plus les corps microbiens entiers, mais sous une forme plus simple, à un certain stade de désintégration.

Déjà en 1932, ARLOING et DUFOUR recherchèrent la variation du pouvoir vaccinant des protéines microbiennes suivant leur stade de dégradation. Ils con-

cluaient après avoir expérimenté sur des cobayes avec du Pneumobacille et du B. coli, que le pouvoir immunisant des corps microbiens est surtout lié aux protéines constitutives et que ce pouvoir s'éteint graduellement à mesure que ces protéines se dégradent.

Parmi les procédés qu'on pouvait employer pour obtenir des produits bactériens, il nous avait paru intéressant d'étudier, sur la suggestion de E. WOLLMAN, la lyse bactériophagique. On doit la découverte de ce phénomène à TWORT et d'HÉRELLE. C'est en ensemençant de la lymphe vaccinale glycinée sur de la gélose inclinée que TWORT remarqua l'apparition parmi les colonies de staphylocoques de plages vitreuses. Il suffit de toucher une jeune colonie de staphylocoques avec une aiguille ayant été en contact avec une de ces plages vitreuses pour qu'elle subisse la même transformation. Le phénomène se reproduit encore avec une suspension de substance vitreuse filtrée sur bougie. Le travail de TWORT passa inaperçu et c'est d'HÉRELLE qui, en 1917, attira vraiment l'attention sur le phénomène de la bactériophagie. En ensemençant dans du bouillon des selles de convalescent de dysenterie et en filtrant la culture obtenue, il s'aperçoit qu'une goutte de ce filtrat lyse une culture fraîche de bacille Shiga. Pour d'HÉRELLE, l'agent actif est un virus parasite des bactéries et qui en détermine la lyse. Il lui donna le nom de Bactériophage. (*Protobios bacteriophagus*, syn. *Bacteriophagum intestinale*, d'HÉRELLE.)

Depuis, de très nombreux travaux ont été consacrés à cette question. Il en découle que le bactério-

phage présente une structure corpusculaire ou mieux discontinue (d'HÉRELLE), traverse les filtres bactériens (TWORT, d'HÉRELLE) et les filtres de collodion (d'HÉRELLE, WOLLMAN), ne se sédimente pas de façon notable (BORDET, WOLLMAN). Il est inactivé entre 60° et 75° (TWORT, d'HÉRELLE). Il est très résistant à certains antiseptiques, présente des fonctions antigéniques spécifiques, fonctions antigéniques qui ne préexistent pas chez les bactéries normales. Il présente les caractères de la substance vivante, assimilation, faculté d'adaptation, constance de caractères après passage sur des espèces microbiennes différentes.

Sous l'influence du bactériophage les bactéries subissent des modifications dont la principale est la lyse indéfiniment transmissible. Le bactériophage se reproduit aux dépens de bactéries vivantes en voie de multiplication. (BORDET, WOLLMAN).

Plusieurs théories ont été proposées quant à la nature du bactériophage. Aucune jusqu'ici ne peut être considérée comme définitivement acquise.

Pour d'HÉRELLE, ce serait « un organisme vivant parasite obligé des bactéries : c'est un ultravirus parasite des bactéries ». Cependant, le bactériophage présente vis-à-vis de certains antiseptiques une résistance très supérieure à celle des virus. On peut le trouver dans des milieux septiques où la bactérie sensible est elle-même absente. D'autre part, la multiplication des bactériophages exige la présence de bactéries non seulement vivantes, mais en voie de multiplication. Ils peuvent apparaître dans des cultures qui pendant des générations paraissaient en être exemptes.

A côté de la théorie parasitaire prennent place les théories diastasiques, d'après lesquelles la bactériophagie serait une autolyse transmissible (BORDET et CIUCA, OTTO, GILDEMEISTER, etc.). On a assimilé ainsi les bactériophages à des diastases autolytiques ou autolysines. Cette façon de voir se heurte elle aussi à de graves difficultés. En effet : l'autolyse n'est pas inhibée par les sérums antibactériophages et *vice versa* la bactériophagie n'est pas inhibée par les sérums anti-autolysats (WOLLMAN et DURAN REYNALS). Les souches (de staphylocoques) rendues résistantes au bactériophage ne le sont pas à l'autolyse et même peuvent être plus facilement autolysables que les souches normales (WOLLMAN). La théorie diastasique ne rend pas compte des propriétés de matières vivantes que possèdent les bactériophages. Elle ne peut expliquer pourquoi un ferment n'agirait que sur des bactéries en voie de multiplication (WOLLMAN). Enfin, des recherches récentes sur l'action des ultra-pressions (Mme WOLLMAN, BASSET et MACHEBŒUF) montrent que les bactériophages se comportent sous ce rapport tout autrement que les diastases.

Depuis les travaux de MENDEL, on sait que de nombreux caractères héréditaires sont transmis suivant un mode permettant de conclure qu'ils sont liés à des supports matériels. En admettant que les supports matériels de certains caractères sont d'une constitution physico-chimique assez simple et stable pour ne pas se détruire dans le milieu extérieur, on expliquerait très simplement et d'une façon satisfaisante les phénomènes qui se déroulent au cours de la bacté-

riophagie (WOLLMAN). La variation héréditaire consisterait ici dans une rupture d'équilibre entre les activités anaboliques et cataboliques de la cellule, dans une « viciation nutritive » (BORDET et CIUCA) dont l'aboutissant est la lyse. Cette théorie a le grand avantage d'expliquer l'ensemble des faits qui ne pouvait l'être ni par les théories parasitaires, ni par les théories diastasiques à savoir : l'indépendance des propriétés des bactériophages de celles des bactéries de passage ; leur reproduction liée à celle des microbes, leur pouvoir antigénique propre, leur reproduction indéfinie en série.

II

Les conceptions suggérées par les recherches sur la bactériophagie dépassent du reste le cadre de ce phénomène pour s'étendre à d'autres processus attribués jusqu'ici à des ultra virus.

Il nous faut retenir pour le moment que la découverte des bactériophages met à notre disposition un moyen nouveau et particulièrement efficace pour produire la lyse des bactéries jeunes.

Deux cas sont à envisager : 1) *la culture se fait sur milieu solide*. L'addition de bactériophage à une telle culture aura pour effet de produire dans la nappe bactérienne qui se développe autant de plages de lyse, de « taches » qu'il a été ajouté de corpuscules bactériophages. Lorsque le nombre de ceux-ci augmente, les plages de lyse deviennent confluentes et peuvent recouvrir toute la surface du milieu.

2) *La culture se fait en milieu liquide* : L'addition de bactériophages en petite quantité n'entrave pas tout d'abord le développement des bactéries. Ce développement peut même être plus intense que celui d'une culture témoin faite dans les mêmes conditions. Après un certain temps, variable avec les quantités de bactériophages ajoutées et, pour une même quantité avec le germe considéré, on voit le milieu s'éclair-

cir plus ou moins complètement. Avec des bactériophages actifs, des cultures contenant plusieurs milliards de germes par cm^3 peuvent devenir tout à fait limpides. L'étude microscopique de la lyse, faite sur le bacille dysentérique de Shiga, montre les faits suivants : Les bacilles d'abord isolés se réunissent en petits amas ; ces amas deviennent moins réfringents, prennent une forme ovoïde, atteignent des dimensions énormes, 10 à 15 μ ; leur contenu devient granuleux, les contours s'estompent. Après coloration, les bacilles en voie de lyse prennent mal les colorants au début, puis restent complètement incolores (WOLLMAN). Ces manifestations microscopiques de la lyse bactérienne se traduisent sur l'échelle macroscopique par les plages sur des milieux solides et par l'éclaircissement des cultures en milieu liquide. Il est important de noter que tous ces phénomènes ne se produisent qu'avec des bactéries en voie de multiplication.

Quelle est la valeur antigénique et les propriétés vaccinales des lysats obtenus au moyen de bactériophages ? Un certain nombre de travaux ont déjà été consacrés à cette question.

ARLOING, JOSSEMAN et NABONNE (Société de Biologie Juillet 1930), étudient le pouvoir antigénique, chez le lapin, des lysats de bacille d'Eberth obtenus avec un bactériophage approprié. Ils obtiennent des sérums agglutinant aux taux de 1/3.000 à 1/10.000 8 jours après la dernière injection. De 21 jours à 30 jours après la dernière injection le pouvoir agglutinant a disparu.

MINAU TOYODU (Centralbl. f. Bakt., T. CXIX, 1931)

étudiant la production d'anticorps (agglutinines) chez des animaux préparés par des injections de bacilles typhiques, paratyphiques et Gärtner intacts ou lysés par les bactériophages correspondants, arrive à la conclusion que la bactériophagie n'en modifie pas la constitution antigénique. M. Sardjito (1936) fait des travaux sur l'immunisation contre la dysenterie bacillaire par des bactériolysats de bacille de Shiga au moyen du bactériophage et trouve les réactions sérologiques du sang variables suivant les sujets.

G. G. MOCKA et S. M. K. MALLICK (Indian Journ. Med. T. XIX, N° 2, 1931) trouvent que si l'on injecte sous la peau du lapin des vibrions cholériques lysés par le bactériophage anti-cholérique, l'animal ne présente aucun trouble et n'est pas immunisé contre l'inoculation ultérieure de vibron cholérique. D'autre part, l'addition au vaccin de lysat bactériophagique n'en augmente pas le pouvoir antigénique.

Dans ce travail, nous nous sommes proposé de comparer, pour un même germe, les propriétés vaccinales des lysats bactériens obtenus à partir d'une culture d'une richesse donnée, à celles de suspensions de corps microbiens de même densité. Pour cela, on ensemence avec le germe étudié, dans des conditions rigoureusement identiques, un certain nombre de tubes de bouillon de même contenance. On porte à l'étuve à 37°. Lorsque l'émulsion présente un certain trouble (variable avec le germe étudié) on additionne la moitié des tubes de bactériophage correspondant, on remet à l'étuve et on suit de près la marche de la lyse dans les tubes additionnés de bactériophage. Dès que

ceux-ci présentent les premiers signes d'un éclaircissement, on retire les tubes témoins (sans bactériophage) et on les porte au bain-marie à 60° pendant une heure ou une heure et demie. Les tubes contenant du bactériophage sont laissés à l'étuve jusqu'à lyse complète après quoi on leur fait subir un traitement identique. On dispose ainsi d'une suspension de corps microbiens tués par chauffage ainsi que d'un lysat correspondant à une suspension de même richesse. Voici à titre d'exemples la préparation de vaccins et de lysats cholériques, typhiques et staphylococciques que nous avons employés pour nos expériences.

1. Préparation de vaccin et de lysat cholériques (*Vibrio cholérique*, Saïgon, 1046).

Le 7 février, à 19 heures, on ensemence du vibrion cholérique en bouillon.

Le 8 février, à 10 heures : 4 gouttes de cette culture âgée de 15 heures sont ensemencées dans 10 tubes de bouillon et mis à l'étuve à 37°.

A 14 heures, on ajoute 2 gouttes de bactériophage à 5 de ces tubes. Tous les tubes sont alors troubles. On suit le trouble dans la série de tubes additionnés de bactériophage. Ce trouble augmente pendant deux heures et demie.

A 17 heures, il s'éclaircit légèrement. A ce moment, les cinq tubes sans bactériophages sont portés au bain-marie à 60°. On les y laisse une heure et demie.

Les tubes contenant du bactériophage sont presque complètement éclaircis à 17 heures 30. On les garde à l'étuve jusqu'à 18 heures 10. Puis on les porte au bain-marie à 60°.

On ensemece en bouillon pour vérifier la stérilité.

II. — Préparation de vaccin et de lysat typhiques.

21 février, à 19 heures, on ensemece du bacille typhique (TE 2) en bouillon.

22 février, à 10 heures, 4 gouttes de culture âgée de 15 heures sont ensemençées dans chacun des 12 tubes de bouillon et mis à l'étuve à 37°.

A 16 h. 30, on ajoute une goutte de bactériophage à chacun des 6 tubes. Tous les tubes sont alors troubles.

On suit le trouble dans la série des tubes contenant du bactériophage.

A 17 h. 45, les tubes s'éclaircissent. A ce moment on retire les 6 tubes *sans* bactériophage. On les met au bain-marie à 60° pendant une heure et demie.

A 18 heures, les tubes contenant du bactériophage sont tout à fait éclaircis. On les porte au bain-marie à 60°.

Nous avons opéré de la même façon pour la préparation du vaccin et du lysat staphylococciques.

Avant de commencer nos essais de vaccination, nous avons titré la virulence des germes employés pour les cobayes et pour les souris, par diverses voies d'inoculation.

VACCINATION DE COBAYES AVEC LE V. CHOLERIQUE

Le titrage de la virulence du vibrion cholérique pour le cobaye donne les résultats suivants :

Cobaye	poids	dose en culture	voie	résultat
10/28	430 gr.	1/10	intrapéritonéale	+ 2/II
10/84	450 gr.	1/20	»	survit
10/88	»	1/50	»	»
A/72	430 gr.	1/100	»	»

7 février

Cobaye	poids	dose en culture	voie	résultat
80/77	420 gr.	1/10	intrapéritonéale	survit
80/78	»	1/15	»	survit

15 février

(la culture de vibron cholérique est assez pauvre)

Cobaye	poids	dose en culture	voie	résultat
A/82	450 gr.	1/4	intrapéritonéale	survit
80/68	»	1/6	»	»
1/27	»	1/8	»	»

21 février

Cobaye	poids	dose en culture	voie	résultat
81/0	300 gr.	1/2	intrapéritonéale	+ 22/II
85/71	»	1/4	»	survit
86/24	310 gr.	1/6	»	+ 22/II
85/62	320 gr.	1/8	»	survit
86/35	330 gr.	1/20	intracardiaque	+ 24/II

Les essais de vaccination portent sur un lot de 20 cobayes, 10 étant vaccinés par voie sous-cutanée avec une suspension de vibron cholérique chauffée à 60°. Les 10 restants sont vaccinés par voie sous-cutanée avec du lysat de vibron cholérique obtenu à partir de la même suspension (voir plus haut).

Une 1^{re} injection de 0,5 cc est faite le 10 février.

La 2^e injection de 1 cc. est faite le 15 février, de culture chauffée pour les uns, de lysat pour les autres.

La 3^e injection de 1 cc. est faite le 22 février.

La 4^e injection de 1 cc. est faite le 28 février.

On éprouve les cobayes préparés en leur injectant 1 cc. d'une suspension de vibrion cholérique sur gélose, par voie intra-péritonéale, en même temps qu'à des cobayes neufs témoins, de même poids approximativement.

16 mars	cobaye	poids	dose en culture	résultat
Cobaye neuf	42/44	380 gr	1/2 culture	survit
»	93/20	400 gr.	» »	»
Cobaye vaccin	66/76	350 gr.	» »	+ 19/III
Cobaye lysat	36/72	350 gr.	» »	(infection intercurrente) survit

Ni les cobayes témoins, ni les cobayes préparés n'ont été tués par les doses de V. cholérique employées (poids élevé des cobayes ?). Une nouvelle épreuve est instituée le 22 mars.

22 mars	cobaye	poids	dose en culture	résultat
Cobaye neuf	B/1	430 gr.	1 culture	+ 23/III à 15 heures
Cobaye vaccin	80/64	400 gr.	»	survit
Cobaye lysat	76/83	420 gr.	»	+ 23/III à 17 heures

Dans cette épreuve, le cobaye préparé par le vaccin anticholérique a seul résisté à l'inoculation quoique moins gros (400 gr.) que le cobaye neuf et que celui préparé par le lysat.

25 mars	cobaye	poids	dose en culture	résultat
Cobaye neuf	B/2	440 gr.	1 culture	+ 26/III
»	B/3	440 gr.	2 cultures	+ 26/III
Cobaye vaccin	76/91	385 gr.	»	+ 26/III
Cobaye lysat	36/67	435 gr.	»	survit

Dans cette épreuve, le cobaye préparé par le lysat a résisté à deux doses mortelles tandis que le cobaye vacciné beaucoup plus petit (385 gr.) y a succombé et qu'un cobaye neuf de même poids a été tué par une dose moitié moindre.

29 mars	cobaye	poids	dose en culture	résultat
Cobaye neuf	B/4	520 gr.	1 culture	+ 30/III
»	82/26	520 gr.	1/2 culture	+ 30/III à 14 heures
Cobaye vaccin	76/31	380 gr.	1 culture	+ 30/III à 14 heures
Cobaye lysat	87/A	480 gr.	»	survit

Mêmes conclusions que pour l'épreuve précédente.

1 ^{er} avril	cobaye	poids	dose en culture	résultat
Cobaye neuf	1/75	510 gr.	1 culture	+ 4/IV
»	2/17	420 gr.	1/2 culture	+ 2/IV
»	2/7	380 gr.	1/4 culture	+ 2/IV
Cobaye vaccin	B/6	400 gr.	1 culture	+ 3/IV
»	B/2	360 gr.	1/2 culture	survit
Cobaye lysat	B/5	430 gr.	1 culture	+ 2/IV
»	80/79	360 gr.	1/2 culture	survit

Dans cette épreuve, les cobayes préparés par le vaccin et par le lysat ont résisté à une dose de V. cholérique double de celle qui a tué un cobaye témoin de même poids.

5 avril	cobaye	poids	dose en culture	résultat
Cobaye neuf	76/46	480 gr.	1/4 culture	+ 12/IV
»	B/9	480 gr.	1/8 culture	(infection intercurrente) survit
Cobaye vaccin	B/8	400 gr.	1/2 culture	survit
Cobaye lysat	80/58	450 gr.	1/2 culture	survit

Aucun des cobayes n'a succombé aux doses d'épreuves administrées.

8 avril	cobaye	poids	dose en culture	résultat
Cobaye neuf	B/16	500 gr.	1/2 culture	+ 10/IV
»	B/17	500 gr.	»	+ 11/IV
Cobaye vaccin	a/93	400 gr.	1 culture	survit
»	76/2	370 gr.	1/2 culture	survit
Cobaye lysat	B/11	470 gr.	1 culture	+ 10/IV

Dans cette épreuve, les cobayes témoins, bien que beaucoup plus gros (500 gr.) ont succombé à la dose et même à la moitié de la dose de V. cholérique supportées par les cobayes vaccinés (400 et 370 gr.); un de ceux-ci a donc supporté au moins deux doses mortelles, alors que celles-ci ont tué le cobaye beaucoup plus gros préparé par le lysat.

En résumé, les expériences sur le V. cholérique montrent que dans les conditions des expériences le vaccin et le lysat de V. cholérique confèrent une protection limitée (environ deux doses mortelles) mais certaine, contre l'infection par voie péritonéale. La protection conférée par le vaccin paraît être légèrement supérieure à elle obtenue avec le lysat.

Nous avons recherché le parallélisme qui pourrait exister entre la protection conférée et le taux d'anticorps (agglutinines) décelables *in vitro* chez les animaux préparés par le vaccin et par le lysat.

La réaction d'agglutination instituée avec les sérums d'un cobaye neuf, d'un cobaye préparé par le vaccin et d'un cobaye préparé par le lysat a donné les résultats suivants :

Sérum	1/5	1/10	1/20	1/40	1/80
Neuf	0	0	0	0	0
Vaccin	++++	++++	+++	++	+
Lysat	0	0	0	0	0

Nous avons suivi la même technique pour deux séries de souris que nous avons soumises à des vaccinations par le staphylocoque.

EXPERIENCES AVEC LE STAPHYLOCOQUE SUR LA SOURIS

a) *Titration de la virulence du staphylocoque (Staph. E. W. en culture sur gélose) voie intrapéritonéale.*

Souris	Dose en cultures	Voie	25 février Résultat
1 : blanche	1/20	intrapéritonéale	+ 26/II
2 : tête rouge	1/40	—	1 + 26/II
2 : dos rouge	1/50	—	1 + 26/II
2 : queue rouge	1/60	—	survivent

b) *Nous avons ensuite procédé à la vaccination d'un lot de 20 souris (première série).*

10 ont reçu à 4 reprises 1/2 cc. de vaccin antistaphylococcique en injection sous-cutanée.

10 autres reçurent 1/2 cc. de lysat bactérien par la même voie.

La première injection a été faite le 4 mars

La deuxième injection a été faite le 8 mars

La troisième injection a été faite le 11 mars

La quatrième injection a été faite le 16 mars

c) Nous éprouvons ces souris par injection intrapéritonéale de culture de staphylocoque à des taux de dilution différents.

Souris	Voie intrapéritonéale Dose en culture	25 mars Résultat
2 souris neuves : tête rouge	1/20	survivent
2 souris neuves : dos rouge	1/40	1 + 29/III 1 survit
2 souris vaccin : queue rouge	1/20	survivent
2 souris lysat : queue violette	1/20	survivent

Cette épreuve n'a pas donné de résultat utilisable.

(Souche E. W.)		29 mars
2 souris neuves : tête rouge	1/10	+ 3/IV (l'hémoculture montre des staphyl.)
2 souris vaccin : queue rouge	1/10	+ 10/IV (sang : staphyl.)
2 souris neuves : dos rouge	1/15	+ 31/III à 18 h. (staphyl.)
2 souris lysat : queue violette	1/10	+ 3/IV (hémoculture staphyl.) + bacille gram.)

Cette épreuve non plus ne permet aucune conclusion, les résultats paraissent dus à une infection intercurrente ou tout au moins à une infection mixte. Il y a du reste à ce moment une mortalité considérable parmi les souris de l'élevage.

(souche staphylocoque E. W.)		5 avril
2 souris neuves : tête rouge	1/10	1 + 7/IV
2 souris neuves : tête violette	1/5	1 + 7/IV
1 souris vaccin : queue et t. rouge	1/10	+ 7/IV

		(sang : staphyl.)
1 souris vaccin : queue rouge	1/5	+ 7/IV
1 souris lysat : queue et t. violette	1/10	+ 7/IV
1 souris lysat : queue violette	1/5	+ 7/IV
		(sang : staphyl.)

Toutes les souris de cette série ont succombé aux doses employées.

Deuxième série : 1/2 cc. d'antigène, vaccin ou lysat correspondant, à chaque injection.

La première injection est faite le 8 avril
 La deuxième injection est faite le 12 avril
 La troisième injection est faite le 15 avril
 La quatrième injection est faite le 19 avril
Epreuve de ces souris : 27 avril
 Voie intrapéritonéale :

Souris :	Dose culture	Résultat
1 souris neuve : tête jaune	1/10	+ 28/IV
1 souris neuve : dos jaune	1/8	+ 28/IV 14 heures
1 souris neuve : queue jaune	1/5	+ 28/IV
2 souris vaccin : queue rouge	1/8	1 + 28/IV 1 survit
2 souris vaccin : queue et tête rouge	1/5	1 + 28/IV 1 survit
1 souris lysat : queue violette	1/8	+ 28/IV
1 souris lysat : queue et tête violette	1/5	+ 28/IV

Dans cette expérience, une souris vaccinée sur deux a supporté deux doses mortelles ; les souris préparées par le lysat ainsi que les souris témoins ont toutes succombé.

29 avril		
1 souris neuve : dos jaune	1/30	+ 30/IV
2 souris neuves : tête jaune	1/20	+ 30/IV
1 souris neuve : queue jaune	1/10	+ 30/IV
1 souris vaccin : queue et dos rouge	1/30	+ 30/IV
1 souris vaccin : queue rouge	1/20	+ 30/IV
1 souris vaccin : queue et tête rouge	1/10	+ 30/IV
1 souris lysat : queue violette	1/30	+ 30/IV
1 souris lysat : queue et tête violette	1/10	+ 30/IV

Dans cette expérience, par contre, la seule souris ayant supporté une dose mortelle de staphylocoque est une souris préparée au lysat.

3 mai		
1 souris neuve : tête jaune	1/45	+ 4/V
1 souris neuve : dos jaune	1/30	+ 4/V
1 souris neuve : queue jaune	1/15	+ 4/V
1 souris vaccin : queue rouge	1/45	+ 4/V
1 souris vaccin : queue et tête rouge	1/30	1 + 4/V
1 survit		
1 souris vaccin : queue et dos rouge	1/15	+ 4/V

En résumé, la vaccination antistaphylococcique des souris, qu'elle ait lieu au moyen de suspensions de corps microbiens ou au moyen de lysat bactériophagique des mêmes suspensions, ne paraît conférer aux souris dans les conditions des expériences, qu'une protection extrêmement faible. Il ne paraît pas y avoir de différence appréciable, à ce point de vue, entre la valeur du vaccin constitué par des suspensions de corps microbiens et par le lysat bactériophagique de ces suspensions.

Un fait à noter est la recrudescence de la virulence de la culture staphylococcique au cours des expériences (on est reparti d'une culture conservée en gélose profonde) et dont les expériences ont eu à souffrir,

EXPERIENCES AVEC LE BACILLE TYPHIQUE (SUR COBAYES)

a) Titrage de la virulence pour le cobaye.

Cobaye	Poids	Dose en culture	Voie	1 ^{er} février Résultat
10/78	350 gr.	1/10	intrapéritonéale	survit
10/92	350 gr.	1/20	—	survit
80/14	370 gr.	1/50	—	survit
3/24	370 gr.	1/100	—	survit
				10 février
1/86	370 gr.	1/4	—	survit
1/31	380 gr.	1/8	—	survit
72/13	380 gr.	1/16	—	survit
				15 février
1/21	400 gr.	1/	—	survit
80/57	420 gr.	1/2	—	+ 16 février à 8 heures
80/21	450 gr.	1/4	intracardiaque	+ 16 février 21 février
76/48	270 gr.	1/4	intrapéritonéale	+ 22 février
85/69	270 gr.	1/2	—	survit
86/48	280 gr.	1/20	intracardiaque	+ 22 février

La dose mortelle du B. typhique employé pour le cobaye par voie intrapéritonéale est donc de un quart de culture en gélose environ.

b) Vaccination d'une première série de cobayes par injection sous-cutanée de 1 cc. soit de suspension

de B. typhique, soit de lysat correspondant chauffés à 60° pendant une heure et demie.

La première injection a été faite le 4 mars

La deuxième injection a été faite le 8 mars

La troisième injection a été faite le 11 mars

La quatrième injection a été faite le 16 mars

c) Epreuve de ces cobayes.

		Voie intrapéritonéale		5 avril
		Dose		
Cobaye :	Poids	en culture	Résultat	
1 cobaye neuf : 2/98	420 gr.	1/2	survit	
1 cobaye neuf : B/10	410 gr.	1/4	survit	
1 cobaye vaccin : 92/94	300 gr.	1/2	+ 7/IV	
			(sang stérile)	
1 cobaye vaccin : 86/62	320 gr.	1/4	survit	
1 cobaye lysat : 96/A	300 gr.	1/2	survit	
1 cobaye lysat : 86/74	350 gr.	1/4	+ 8/IV	

Cette épreuve n'a pas donné de résultat utilisable : les cobayes 92/99 et 86/74 n'ayant pas succombé à l'infection typhique.

				8 avril
1 cobaye neuf : B/14	480 gr.	1	+ 9/IV	
1 cobaye neuf : B/15	480 gr.	1/2	+ 10/IV	
1 cobaye vaccin : 76/12	310 gr.	1	+ 9/IV	
1 cobaye vaccin : A/98	380 gr.	1	+ 9/IV	
1 cobaye lysat : A/99	300 gr.	1	+ 9/IV	
1 cobaye lysat : A/100	360 gr.	1	+ 9/IV	

Ni les cobayes vaccinés au moyen de suspension bactérienne, ni ceux vaccinés par le lysat n'ont été

protégés contre l'infection par une culture de B. typhique (environ 4 doses mortelles).

Deuxième série de vaccination des cobayes avec du vaccin et du lysat typhique (4 injections intrapéritonéales de 1 cc. chaque).

La première injection a été faite le 15 avril

La deuxième injection a été faite le 19 avril

La troisième injection a été faite le 22 avril

La quatrième injection a été faite le 29 avril

Epreuve de cette nouvelle série de cobayes :

		Voie intrapéritonéale		6 mai
		Dose		
Cobaye :	Poids	en culture	Résultat	
cobaye neuf : 6/85	420 gr.	1/2	+ 7/V	
cobaye neuf : 6/87	430 gr.	1/2	+ 7/V	
cobaye neuf : 6/80	400 gr.	1/4	+ 7/V	
cobaye neuf : 6/77	380 gr.	1/4	survit	
cobaye vaccin : 22/0	400 gr.	1/2	survit	
cobaye vaccin : 22/16	350 gr.	1/2	survit	
cobaye lysat : 22/39	420 gr.	1/2	survit	
cobaye lysat : 22/78		1/2	+ 9/V	

Dans cette épreuve, les cobayes préparés avec la suspension de B. typhique ainsi qu'un de deux cobayes préparés avec du lysat correspondant ont résisté à 1/2 culture de B. typhique (environ 2 doses mortelles).

1 cobaye neuf :	B/19	320 gr.	1/2	10 mai + 11/V
1 cobaye neuf :	B/18	300 gr.	1/4	8 heures + 11/V
2 cobayes vaccin:	18/6	320 gr.	1	8 heures + 11/V
2 cobayes vaccin:	22/80	320 gr.	1	8 heures + 11/V
2 cobayes vacin :	22/36	250 gr.	1/2	8 heures survit
2 cobayes vaccin :	27/62	290 gr.	1/2	survit
1 cobaye lysat :	22/72	400 gr.	1	+ 11/V
1 cobaye lysat :	22/32	370 gr.	1/2	10 heures + 12/V
1 cobaye lysat :	22/73	350 gr.	1/2	8 heures survit

Dans cette épreuve encore, les cobayes préparés avec la suspension bactérienne ont résisté à l'infection par 1/2 culture de B. typhique (environ 2 doses mortelles) malgré leur poids peu élevé (250 gr, 290 gr). Ici encore, un seul des cobayes préparés au moyen de lysat (poids 350 gr.) a été protégé.

En résumé : Dans les conditions de nos expériences, la préparation des cobayes par des suspensions de corps bactériens chauffés a conféré aux animaux une protection limitée (environ deux doses mortelles) mais nette contre l'infection par voie intrapéritonéale. La protection conférée par le lysat correspondant a été plus faible. Le degré de protection paraît marcher ici de pair avec le taux d'anticorps (agglutinines) décelables in vitro.

En effet, la réaction d'agglutination instituée avec

les sérums de cobayes neufs et vaccinés a donné les résultats suivants :

Sérum	1/10	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320	1/640
Cobaye neuf	+	+					
Cobaye préparé avec							
suspension	+++++	++++	+++	+++	++		
Cobaye préparé avec							
lysate	++++	++++	++	+			

EXPERIENCES AVEC LE BACILLE TYPHIQUE (SUR SOURIS)

a) *Titration de la virulence du bacille typhique pour la souris^e:*

Souris	Dose en culture	Voie	25 février Résultat
1 souris blanche . .	1/20	intrapéritonéale	+ 26/II
2 souris tête violette	1/20	—	1 + 26/II
2 souris dos violet..	1/50	—	survit
2 souris queue viol.	1/60	—	—

La dose mortelle de B. typhique employé pour la souris en injection intrapéritonéale est donc de 1/40 culture sur gélose environ.

b) *Vaccination d'une première série de souris, la moitié avec une suspension de B. typhique chauffé, l'autre moitié avec le lysat correspondant ; 4 injections de 0,5 cc. chaque.*

la 1 ^{re} injection a été faite le.....	28 février
la 2 ^e injection a été faite le.....—	3 mars
la 3 ^e injection a été faite le.....	8 mars
la 4 ^e injection a été faite le.....	11 mars

c) *Epreuve de ces souris :*

22 mars

Voie intrapéritonéale :		
Souris	Dose en culture	Résultat
2 souris neuves : dos rouge.....	1/20	1 + 23/III
2 souris neuves : queue rouge ..	1/40	1 + 23/III
2 souris vaccin : tête rouge.....	1/20	1 + 23/III
1 souris lysat : tête violette	1/20	2 + 23/III

Ni les souris préparées par la suspension de corps bactérien, ni celles préparées par le lysat correspondant n'ont résisté à l'infection d'épreuve avec deux doses mortelles environ.

d) *Vaccination de la deuxième série de souris. La moitié de celles-ci est préparée par injections sous-cutanées de suspension bactérienne chauffée, l'autre moitié par le lysat correspondant (0,5 cc. à chaque injection).*

la 1 ^{re} injection a été faite le.....	29 mars
la 2 ^e injection a été faite le.....	1 ^{er} avril
la 3 ^e injection a été faite le.....	5 avril
la 4 ^e injection a été faite le.....	8 avril

Ayant eu une grosse mortalité parmi ces souris, nous avons vacciné une troisième série de souris dans les mêmes conditions.

la 1 ^{re} injection a été faite le.....	12 avril
la 2 ^e injection a été faite le.....	15 avril
la 3 ^e injection a été faite le.....	19 avril
la 4 ^e injection a été faite le.....	22 avril

Epreuve de ces souris :

3 mai

Voie intrapéritonéale :

Souris :	Dose en culture	Résultat
2 souris neuves : tête jaune..	1/40	1+5/V 8 h
1 souris neuve : queue jaune	1/20	+ 4/V 14 h.
1 souris vaccin : tête rouge..	1/20	survit
1 souris vaccin : tête et queue rouge	1/10	+ 4/V 8 h.
1 souris lysat : tête violette..	1/20	survit
1 souris lysat : tête et queue violette	1/10	+ 4/V 14 h.

Dans cette expérience, une souris préparée au moyen de suspension bactérienne ainsi qu'une souris préparée au moyen de lysat ont été protégées contre deux doses mortelles, environ, de B. typhique.

6 mai

Voie intrapéritonéale :

Souris :	Dose en culture	Résultat
2 souris neuves : tête jaune.....	1/40	survit
2 souris neuves : queue jaune....	1/20	2+7/V
2 souris vaccin : tête rouge.....	1/20	2+7/V
2 souris vaccin : tête et queue rouge	1/10	2+7/V
2 souris lysat : tête violette.....	1/20	1+7/V

Dans cette expérience, une seule souris préparée au

moyen de lysat a supporté l'épreuve avec 1/20 de culture de B. typhique.

10 mai

Souris :		Voie intrapéritonéale :	
		Dose en culture	Résultat
2 souris neuves : tête jaune	1/30	1 + 11/V à 8 h.	1 + 11/V à 17 h.
2 souris neuves : qu. jaune	1/20	1 + 11/V à 8 h.	1 + 11/V à 17 h.
2 souris vaccin : tête rouge	1/30	1 + 12/V à 8 h.	
1 souris vaccin : tête et queue rouge	1/20	+ 11/V à 17 h.	
2 souris lysat : tête violette	1/30	1 + 11/V à 8 h.	1 + 12/V à 8 h.
2 souris lysat : tête et queue violette	1/20	1 + 11/V à 8 h.	1 + 12/V à 8 h.

Dans cette expérience une seule souris, préparée au moyen de suspension bactérienne a résisté à l'injection avec 1/30 de culture qui a tué deux souris témoins neuves ainsi que deux souris préparées au moyen de lysat.

En résumé : les souris préparées dans les conditions de ces expériences au moyen d'injections sous-cutanées de suspension de corps bactériens de bacille typhique ou de quantités égales de lysat bactériophagique correspondant n'ont été que très faiblement protégées contre l'infection par voie péritonéale. Il ne paraît pas y avoir de différence appréciable dans le degré de protection conférée par l'une ou l'autre préparation.

Les maladies intercurrentes dans les élevages de souris étant très fréquentes, nous avons pratiqué à plusieurs reprises des hémocultures chez les animaux morts. Nous nous sommes ainsi assuré si leur mort était bien due aux germes par nous inoculés.

CONCLUSIONS

Nous nous sommes proposé dans ce travail de comparer le pouvoir immunisant de vaccins constitués par des germes tués par la chaleur à 60° et celui de lysats bactériens obtenu au moyen des bactériophages correspondants.

Comme animaux d'expérience nous avons pris le cobaye et la souris blanche.

Les recherches ont porté sur le vibron cholérique, le bacille typhique et un staphylococoque jaune.

Lesensemencements en bouillon ont été faits dans des conditions rigoureusement identiques pour l'un et l'autre vaccins.

La technique employée et décrite plus haut est telle que les deux vaccins contiennent la même quantité de substance bactérienne. Les injections vaccinales ont été faites par voie sous-cutanée, les injections d'épreuve par voie intrapéritonéale.

Des résultats obtenus nous pouvons conclure que :

I. — Chez les cobayes vaccinés contre le V. cholérique, l'immunité conférée par le vaccin chauffé est supérieure à elle obtenue avec le lysat bactérien. Le degré de protection paraît, dans une certaine mesure, marcher de pair avec le taux d'anticorps (agglutinines) qu'on décèle dans les sérums des animaux traités.

II. — Des résultats tout à fait superposables et même plus nets ont été obtenus chez les cobayes vaccinés contre le B. typhique. Ici le taux d'agglutination du sérum marche nettement de pair avec le degré de résistance acquise.

III. — Chez les souris, les vaccins constitués par des suspensions chauffées ou par des lysats de bacilles typhiques ont conféré une protection très faible et sensiblement la même pour les deux vaccins employés.

IV. — Dans les essais de vaccination de la souris contre le staphylocoque, ni les suspensions de corps microbiens, ni les lysats n'ont conféré à cet animal, dans les conditions de nos expériences, un degré de protection appréciable.

Vu :
LE DOYEN,
TIFFENEAU.

Vu :
LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
DEBRÉ.

Vu et permis d'imprimer :
LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
ROUSSY.



IMPRIMERIE SPECIALE
DE
MM. VIGOT Frères



